

Las alergias por alimentos producen muchas consultas a salas de emergencias en EUA

Un nuevo estudio halló que entre 2001 y 2005, los estadounidenses realizaron alrededor de 1 millón de consultas a ER por reacciones alérgicas por alimentos

Juan C Ivancevich

Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología. <http://www.slaai.org>

Eso representa unas 200,000 consultas por año, incluidas unas 90,000 por reacciones alérgicas graves y a veces posiblemente fatales, como la anafilaxia. A partir de un estudio de la década de 1990, siempre se citaron 30,000 casos anuales de anafilaxia alimentaria. Pero el estudio, publicado en *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, sugiere que esa cifra ya sería significativamente más alta. «Mientras que las reacciones alérgicas alimentarias graves siguen siendo bastante infrecuentes, el estudio sugiere que son más comunes que lo pensado», dijo la autora Sunday Clark, de la Universidad de Pittsburgh en Pennsylvania. Es más: los resultados sugieren que las consultas a ER para todas las reacciones alérgicas a los alimentos son más frecuentes que lo indicado en estudios previos. El equipo de Clark utilizó cifras de una encuesta oficial anual en hospitales y dos ensayos clínicos recientes para estimar la frecuencia de las consultas a ER por alergias alimentarias. Pero admitió que en los últimos años puede haber aumentado la cantidad de estadounidenses que van a ER por reacciones alimentarias. A través de un estudio publicado a principio de este año, el equipo halló que más niños concurren a ER con reacciones alimentarias graves que en el 2009. La cantidad de reacciones alérgicas inducidas por alimentos tratadas en el Hospital de Niños de Boston, por ejemplo, se duplicó en seis años: de 164 casos en el 2001 a 391 en el 2006. El equipo no pudo explicar el motivo de ese aumento, pero señaló que la tendencia coincidía con un crecimiento nacional de la cantidad de niños con alergias alimentarias diagnosticadas. Según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos, 3 millones de niños en edad escolar tuvieron una alergia alimentaria en el 2007 en el país, lo que equivale a un aumento del 18 por ciento respecto de 10 años antes. Nadie sabe por qué se están diagnosticando más alergias alimentarias. Una teoría apunta a la influencia del cambio de la dieta in-

fantil, mientras que otra, conocida como la hipótesis de la higiene, sostiene que la limpieza moderna reduce la exposición a los gérmenes en la niñez y hace que el sistema inmune sea más propenso a atacar a sustancias benignas, incluidas las proteínas alimentarias. Los disparadores más comunes de estas alergias son la leche, el huevo, la soja, el trigo, los mariscos, el maní y los frutos secos, como las almendras, las nueces y las castañas. Para Clark, los resultados destacan la importancia de reconocer los signos de las reacciones alérgicas alimentarias, en especial la anafilaxia, que demanda un tratamiento de emergencia. Los síntomas varían entre relativamente leves (molestias en la boca, urticaria o malestar estomacal) y signos graves de anafilaxia (mareo o desmayo, dificultad respiratoria y caída súbita de la presión que puede causar un shock).

Experiencia pionera de atención a distancia a pacientes infectados por el VIH

El Hospital Clinic en Barcelona demuestra la eficacia del seguimiento virtual en un grupo de 200 pacientes estables, publicando los resultados en PLoS Medicine

Juan Carlos Ivancevich

Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología. <http://www.slaai.org>

El *Hospital Clinic* de Barcelona ha demostrado la eficacia del seguimiento virtual de 200 pacientes estables con VIH, en una experiencia pionera, de la que no se ha realizado ninguna evaluación en el mundo, según explicó el equipo del Hospital VIHrtual del centro. El sistema de telemedicina, que ya se ha aplicado con éxito para otras enfermedades crónicas como la diabetes pero no para el VIH, complementa las cuatro visitas obligatorias anuales en el centro para someterse a un análisis de sangre, sustituyendo por webcam las necesarias visitas posteriores para comentar los resultados y reconducir, si es necesario, el tratamiento antirretroviral. La herramienta se evaluó durante dos años con 83 pacientes, que lograron mantener la carga viral indetectable, la adherencia a la medicación y mejoraron su calidad de vida por ahorrarse desplazamientos que se han demostrado prescindibles, ha evidenciado una de las coordinadoras del proyecto, Ágata León, y uno de los pacientes del servicio, José Luis, de 60 años. La bondad de los resultados, que ahora publica PLoS Medicine, llevó a finales de 2007 —en que se

acabó el estudio— a ampliar la experiencia a otros 120 pacientes, y el hospital se plantea que ésta llegue a 500 pacientes en dos o tres años, ha explicado el Jefe del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Clínic, Josep María Gatell. El Dr. Gatell explicó que el único requisito para someterse a un seguimiento a distancia es el de contar con una línea ADSL de Internet y encontrarse estable, asintomático y responder correctamente al tratamiento, como sucede en el 80% de los 4,000 pacientes que trata el hospital —el 20% de los más de 20,000 casos que se calcula hay en Cataluña—. Pese a que a largo plazo el plan supone un ahorro de recursos, puesto que requiere la mitad de la plantilla profesional, el sistema que el hospital integra ya de forma normal —sin ser piloto— genera de entrada un gasto de recursos informáticos. Por ahora, el hospital descarta generalizar la iniciativa a todos los pacientes susceptibles de practicarla y prefiere quedarse con los 500 casos que considera que aprovecharán mejor las consultas a distancia, que algunos pacientes incluso llevan a cabo de viaje. El mayor control de la infección ha favorecido que la mortalidad sea «prácticamente cero» y que «el 50% de los pacientes tengan más de 50 años», señaló el Dr. Gatell, quien resaltó que el plan genera una mayor accesibilidad con el médico, quien recibe más consultas por correo electrónico, que contesta en 24 horas como máximo. El paciente cuenta con un espacio web virtual en el que tiene claramente clasificado su historial médico, con los resultados de sus analíticas, sus tratamientos y características, un calendario con las visitas, un foro de debate con otros pacientes y un espacio de consultas abierto también al farmacólogo, psicólogo, enfermera y trabajadora social. El sistema, que permite también el envío de la medicación antirretroviral a domicilio, ha sido probado por el otro coordinador del Hospital VHIR-tual, Felipe García, quien ha visitado en directo a un paciente, Iñaki, quien ha sufrido un cambio de turno en el trabajo y ha consultado si puede cambiar la hora de la ingesta de la medicación. Cuando el paciente se conecta el día y hora de visita al espacio virtual, que también cuenta con noticias y artículos de última actualidad, recibe una señal de que se encuentra en la sala de espera y, posteriormente, inicia una conversación con su médico. El abordaje ha demostrado una mayor proactividad en el cuidado de la salud del paciente, que según todo el equipo de telemedicina del servicio ha quedado «encantado» y «altamente satisfecho» del sistema que en breve se extenderá al ámbito de la primaria y también a otros hospitales españoles.

La inmunoterapia en el curso de las décadas: desde Noon hasta ahora

Ira Finegold et al

Ann Allergy Asthma Immunol. 2010; 105:328-337

Introducción. Este artículo revisa los principales hitos en el desarrollo de la inmunoterapia con alérgenos por vía subcutánea en segmentos de 20 años desde 1911 hasta 2010. Se realizaron búsquedas en la literatura disponible en los libros y revistas y se discute el material de los principales logros en el desarrollo de la inmunoterapia subcutánea. **Los primeros 20 años, 1911-1930.** Hace cien años, el primer artículo que describía el éxito de la inmunoterapia con alérgenos apareció en *The Lancet*. Fue el primer artículo para mostrar pruebas de que una nueva terapia (que más tarde se llamaría *inmunoterapia con alérgenos*) podría tener éxito en el tratamiento de la fiebre del heno en Gran Bretaña. El artículo se tituló «Inoculación profiláctica contra la fiebre del heno» y lo escribió Leonard Noon, que fue un investigador en el laboratorio del Departamento de Inoculación Terapéutica en el Hospital Santa María, en Londres, Inglaterra. Noon definió inicialmente la fiebre del heno «como una forma de catarro recurrente que afecta a ciertos individuos durante los meses de mayo, junio y julio». Él lo atribuyó a lo que calificó una «toxina soluble que se encuentra en el polen de las gramíneas». Describió a los pacientes que tienen una «idiosincrasia de ser sensibles a esta toxina que es inocua para las personas normales». Además, demostró esta «idiosincrasia» al dejar caer una pequeña cantidad de una solución (extracto) de polen de gramíneas en el ojo del paciente. Él utilizó esta prueba de provocación conjuntival en el diagnóstico y la determinación de la respuesta al tratamiento. Esta prueba no era nueva, originalmente la describió Blakely como una forma de demostrar que el polen causa fiebre del heno. Dunbar demostró que no sólo fueron sensibles las membranas mucosas como la conjuntiva, sino también fue sensible la piel de pacientes con fiebre del heno. Dunbar también mostró que la inyección de la «toxina» del polen en los animales da lugar a la producción de lo que se denominó *antitoxina*. Incluso reconoció que después de tratar a los pacientes con extracto de polen se podían encontrar precipitados solubles en el suero. La hipótesis de Noon fue que mediante la inyección de pequeñas cantidades de esta «toxina» del polen, ésta podía inducir un estado de inmunidad y el paciente tendría mejoría. Este objetivo de la inmunoterapia no cambió en el siglo de su uso. El plan del experimento de Noon en sus propias palabras «era obtener una medida numérica de la sensibilidad de los pacientes a la toxina de polen y observar como ésta aumentaba o disminuía por las inoculaciones subcutáneas de distintas cantidades de la toxina de polen». El extracto de polen se preparó por extracción con agua destilada y al congelar y descongelar varias veces y luego hervir los extractos por 10 minutos en tubos de vidrio sellados de acuerdo con el método de Dunbar. Noon encontró que al hervir no disminuía la actividad de sus reactivos. Usó varias es-

pecies diferentes de césped y encontró en todos ellos «capacidad de excitar una reacción enérgica cuando se instila en el saco conjuntival de pacientes con fiebre del heno». Encontró que el pasto Timothy el *Phleum pratense* producen los extractos más activos y éstos fueron los que usó en sus experimentos. Comenzó con 1 g de polen en 50 mL de agua. Una gota de la mezcla diluida 5,000 veces resultó ser suficiente para excitar a una reacción distinta en los pacientes más sensibles. Definió una unidad de la toxina de polen como la cantidad «de la toxina de polen que puede extraerse de la milésima parte de un miligramo de polen de *Phleum*». Al usar sus unidades Noon, él encontró que los pacientes más sensibles reaccionaron a 4 unidades, los menos sensibles a 70. Las personas sanas no respondieron a los extractos más fuertes, que fueron de 20,000 unidades. Comenzó su inyección subcutánea con dosis pequeñas cada 3 a 4 días y aumentó la dosis y el intervalo entre las dosis. Descubrió en las primeras etapas de la inmunización que una sobredosis puede inducir un ataque severo de fiebre del heno, que duró casi 24 horas, que no se observó en las etapas posteriores. Él fue capaz de demostrar que después de la inoculación se observó un aumento en la tolerancia. Por desgracia, éste fue el único artículo escrito por este brillante investigador, ya que murió de tuberculosis en 1913. John Freeman fue un compañero de clase de Leonard Noon y trabajó en el mismo laboratorio con él. Continuó el trabajo de Noon. Él escribió una nota personal sobre Noon e incluyó datos interesantes, como que su hermana fue la que recogió el polen de la hierba para sus estudios. Él describió su muerte prematura por tuberculosis en 1913 e incluyó una foto de él. Robert A. Cook, considerado el padre de la alergia de América, comenzó sus estudios de polen y sensibilización en el año 1910, antes de que el artículo de Noon se publicara. Cuando se honró a Cooke en una cena el 27 de febrero de 1958, en el 40° aniversario de la fundación de la primera clínica de alergia, habló sobre los factores que lo llevaron a la medicina y la alergia. El primer factor fue la predeterminación familiar. Su bisabuelo, el primer Dr. Cooke, era un médico durante la Guerra Revolucionaria. Robert A. Cooke fue el último Dr. Cooke en una línea continua de hijos mayores que se esperaba fueran médicos. El segundo factor que citó fue que él tenía asma desde los 8 años de edad. Él descubrió cuando lo enviaron a un internado en 1890 que su asma desapareció y que podría atribuirse a los animales en su casa, sobre todo los caballos. El tercer factor que lo comprometió a su futura carrera de alergia fue una exposición frente a la difteria en 1908 que le obligó a recibir una inyección de antitoxina de caballo, que resultó en un cuadro de anafilaxia grave, que requirió inyecciones de epinefrina y respiración artificial para salvar su vida. No mencionó el trabajo de Noon. En

1910, Cooke, que tenía asma, y Albert Vander Veer, que tenía la fiebre del heno, comenzaron estudios de «hipersensibilización en seres humanos». Cooke relató que en 1911 comenzó los experimentos que culminaron en su artículo con Vander Veer en 1915 sobre «hipersensibilización en humanos». En 1911 «extrajo una proteína del polen que causa reacciones en la piel de sus pacientes». Entre las contribuciones que Cooke y Vander Veer hicieron, citaremos la herencia de la sensibilización, el desarrollo de la prueba cutánea intradérmica, los métodos de recolección de polen y la realización de extractos para pruebas y tratamiento, los anticuerpos de la fiebre del heno, las reacciones constitucionales, la idiosincrasia de los medicamentos, la elucidación de polvo de la casa como un alérgeno importante y las clasificaciones de hipersensibilidad. Durante los siguientes 20 años se definieron los materiales y métodos para la inmunoterapia con alérgenos. En 1912, Schloss aplicó la prueba cutánea de alergia a los alimentos. Wodehouse desarrolló los métodos de preparación del extracto en 1917. Walker amplió la desensibilización a otras sustancias además del polen. En 1922, el *Journal of Immunology* (fundado por Arthur Coca) publicó un número completo dedicado a la alergia (por primera vez). Este número contenía una serie de artículos de mayor significancia, entre ellos el reporte de Cooke en las reacciones constitucionales (sistémicas). En este trabajo se describen las causas y el tratamiento de las reacciones sistémicas. En cuanto al uso de adrenalina, Cooke abogó por la adrenalina (1:1,000), 1 mL en adultos y 0.4 a 0.6 mL en los niños. Él escribió: «El escritor no vio ningún efecto dañino del uso de estas dosis altas de adrenalina y confía en que si se usa en forma temprana y en dosis suficientemente alta, los resultados de una reacción grave pueden evitarse». En otro artículo sobre esta cuestión, Coca informó sobre métodos mejores de la extracción de alérgenos, y hasta este día las soluciones o modificaciones de Coca mismo se encuentran todavía en uso. Los alérgenos se prepararon por algunas instituciones para su propio uso, y los fabricantes de extractos alérgenos aparecieron tan pronto como en 1921. A pesar del artículo de Cooke sobre la posibilidad de reacciones con la prueba intradérmica, en ese mismo número en 1922, Brown discutió si las pruebas de punción o pruebas intradérmicas eran mejores. En el último artículo en este número de la revista, Cooke escribió acerca de los efectos de desensibilización de las inyecciones de alérgenos. Él escribió: «El escritor tuvo numerosas oportunidades para hacer un estudio de seguimiento de las inyecciones por vía subcutánea en la fiebre del heno y asma con fines terapéuticos. El efecto de las inyecciones por lo general fue una reducción específica de la reactividad cutánea en general, que, sin embargo, nunca se acercó a la extinción».

Philip Levine y Arthur Coca, en 1926, demostraron que un aumento en suero de anticuerpos reagínicos después de los tratamientos de inyección de hiposensibilización ayudó a explicar la naturaleza de las reacciones a las inyecciones de vacunas contra el polen. En 1927, Vander Veer, Cooke y Spain publicaron un artículo de síntesis sobre el diagnóstico y tratamiento de la rinitis alérgica estacional. El artículo resume las estaciones de polen y la sensibilidad de los pacientes a partir de 5 clases. Se analizaron los resultados de 1,070 casos. Se describen las reacciones locales y 96 «reacciones constitucionales» en los 1,070 casos (9%) o 1% de todas las inyecciones. El tratamiento recomendado para las reacciones severas fue 0.5 mL de adrenalina subcutánea y en casos extremos por vía intravenosa. Los síntomas de alergia mejoraron en un 85% de los pacientes tratados (en una época preantihistamínicos), y el tratamiento no tuvo éxito en 15%. En sus series, el 30% de los pacientes con rinitis alérgica tenía asma alérgica; el 75% de este subgrupo mejoró con la terapia preestacional de una duración mínima de 3 meses. Estos investigadores también describen resultados alentadores al utilizar la terapia continua (perenne) en lugar de sólo la terapia preestacional. Veinte años después de que Noon publicó su primer artículo sobre inmunoterapia con alérgenos, los métodos se refinaron, se trató un gran número de pacientes, y esta nueva terapia ayudó a muchos pacientes a superar enfermedades alérgicas y asmáticas. Los próximos 20 años darían lugar a investigación continua, aplicaciones, y la comprensión de la inmunoterapia con alérgenos.

1931-1950. En 1930, Freeman presentó «la desensibilización rápida» en la que las inyecciones de vacunas contra el polen se administraban a intervalos de 1.5 a 2 horas durante un periodo de 14 horas. Robert Cooke, en 1932, incorporó las vacunas bacterianas en los tratamientos de hiposensibilización. Este concepto recibió influencias por los mecanismos inmunológicos en el asma infecciosa. En 1932, Cooke informó que la reactividad cutánea no se eliminó en los pacientes que recibieron tratamientos con inyección para el asma o enfermedades alérgicas por la caspa de caballo y de conejo. Esto contrastaba con la desensibilización que lograba una inactivación completa de la acción de los anticuerpos en modelos animales de anafilaxia. En 1933, Arthur Stull y Robert Cooke introdujeron una técnica de laboratorio para ensayo de vacunas alérgicas por unidades de nitrógeno proteico. También presentaron una guía para la estandarización de los esquemas de hiposensibilización. En 1935, el grupo de Robert Cooke se trasladó a un nuevo Departamento de Alergia en el Hospital Roosevelt de Nueva York. Este grupo presentó evidencia a favor de un factor sérico de protección inducida por los tratamientos de inyección. En 1935, Robert Cooke y Arthur Stull identificaron es-

tos «anticuerpos de bloqueo», como un producto de los tratamientos de hiposensibilización. También identificaron las propiedades químicas y la diferenciación inmunológica y la acción inhibidora en la reagina atópica más alérgeno. María Loveless llegó al laboratorio de Cooke con el plan de una estancia de 3 semanas, pero se instaló por 3 años. La Dra. Loveless trabajó con Stull y otros en el estudio de los anticuerpos bloqueadores. Estudios adicionales demostraron el carácter transferible de estos anticuerpos de bloqueo en el informe de Loveless cuando ella demostró que las transfusiones de sangre de donantes sensibles a ambrosía tratados con inyecciones de la vacuna contra el polen, conferían efectos beneficiosos equivalentes sobre los receptores sensibles a ambrosía sin tratamiento durante la época de la fiebre del heno. En 1937, Luis Tuft elaboró guías para la prevención de la enfermedad del suero mediada por precipitinas por la desensibilización. Los productos de suero de caballo eran comunes en aquella época. Las Guías de Tuft abogaron por pruebas cutáneas obligatorias antes de su uso. También recomendó un procedimiento de desensibilización que incorporara la adrenalina para prevenir las reacciones sistémicas con las inyecciones de antisuero de caballo. Los esfuerzos para hacer extractos alérgicos menos alérgicos iniciaron en 1934, con el trabajo de Harrison en extractos precipitados de alumbre. En 1940, Arthur Stull, Robert Cooke, y William Sherman desarrollaron vacunas alérgicas de depósito para una absorción retardada. El mecanismo de depósito utilizaba el alumbre para retrasar la absorción. Hay extractos alérgicos precipitados de alumbre aún hoy en día. María Loveless informó sobre el tratamiento adyuvante de depósito con una sola inyección de vacunas emulsionadas de agua en aceite. Los primeros estudios controlados sobre la eficacia de la inmunoterapia se publicaron en 1949. La década de 1950 trajo nuevas, posibilidades para la inmunoterapia con alérgenos. Estas incluyen la desensibilización a picaduras de insectos y medicamentos como la penicilina.

1951-1970. Varios estudios críticos entre 1951 y 1970 ayudaron a demostrar la utilidad de la inmunoterapia en alergias respiratorias y para alergia al veneno y entierran las demandas de eficacia de las vacunas bacterianas. Los avances en la comprensión de la inmunología básica de la respuesta alérgica durante ese tiempo también formaron el camino para investigaciones futuras y la mejora en la terapia. Quizás el estudio más importante para la validación de la inmunoterapia para la sensibilidad a aeroalérgenos se llevó a cabo por Lowell y Franklin. Ellos realizaron un estudio doble ciego de inmunoterapia para la fiebre del heno por ambrosía, y demostraron su eficacia. Este ensayo estableció la eficacia para la rinitis alérgica. La inmunoterapia de veneno fue también pionera en este momento por María Loveless. Ella trataba

a los pacientes con derivado de veneno extirpado de los sacos de veneno (llamó a varias especies de himenópteros *avispa*s). Ella fue capaz de mostrar hipersensibilidad al veneno en los pacientes al utilizar pruebas de provocación en piel, conjuntiva y por picadura. El tratamiento con inyecciones de veneno pretendía que estas reacciones se presentaran casi igual que en los sujetos control. Ella usó una versión de la inmunoterapia rápida, al tratarlos con un máximo de seis sacos administrados en una sola visita prolongada. Pasarían otros 22 años antes de que los estudios doble ciego de Hunt et al confirmaran estas observaciones. Las vacunas bacterianas que se utilizan para tratar la rinitis alérgica y la rinitis no alérgica desde 1913, surgen del razonamiento de que las infecciones bacterianas de la nariz y los senos paranasales fueron factores en la patogénesis de la fiebre del heno. Varios años más tarde, Walker popularizó la noción de que la alergia bacteriana tuvo un papel en el asma sobre la base de sus observaciones de las pruebas de escarificación con antígenos bacterianos y con inhalantes y alimentos. Por lo tanto, introdujo la inmunoterapia con vacunas bacterianas. El primer estudio controlado se presentó en 1955 y no pudo demostrar la eficacia de la vacuna bacteriana en el asma desencadenada por infecciones respiratorias. Esto se confirmó por varios estudios controlados posteriores. Sin embargo, no fue hasta el año 2000 cuando la *Food and Drug Administration* revocó la licencia para la fabricación de vacunas bacterianas. La exploración de los adyuvantes inmunológicos para inmunoterapia con alérgenos se inició en la década de 1930 y la promovió María Loveless, que estudió el tratamiento repositorio al utilizar adyuvante de Freund. Ella continuó con esta línea de tratamiento con entusiasmo y publicó su experiencia en el *Journal of Immunology* en 1957. Otros también escribieron elogiosamente sobre el uso de vacunas emulsionadas. Desafortunadamente, muchos de estos pacientes desarrollaron abscesos estériles, granulomas y nódulos persistentes. Por último, Potter y Boyce en 1962 mostraron que el aceite mineral y los adyuvantes de aceite mineral generaron neoplasias de células plasmáticas en ratones BALB/c y esto provocó la eliminación eventual de las emulsiones para el tratamiento de la alergia. El crecimiento de la información sobre el sistema inmune durante la época de 1950 a 1970 fue extraordinario. La teoría de la selección clonal de Burnet, el descubrimiento de que diferentes tipos de linfocitos (células T y B) tuvieron un papel diferente en la respuesta inmune, y la estructura de las inmunoglobulinas eran fundamentales para la comprensión de la función inmune. Fue el descubrimiento de la IgE por Ishizaka, y el reconocimiento de que esta clase de inmunoglobulina desarrolla la actividad reagínica lo que finalmente trajo el conocimiento de la alergia a un nivel celular y molecular, para ayudar a darle la credibilidad científica de que goza hoy en día

y preparar el camino para todos los otros avances que continúan hasta el presente. **1971-1991.** La década de 1970 y 1980 vio la publicación de estudios aleatorizados y controlados que demostraron la eficacia a alérgenos específicos, las investigaciones sobre los mecanismos de la inmunoterapia, las reacciones adversas, y el desarrollo de la inmunoterapia con veneno. En 1978, Norman y Lichtenstein publicaron un estudio realizado en una población de pacientes con rinitis alérgica sensibilizados al polen de las gramíneas y ambrosía. Un grupo se trató solamente con inmunoterapia para ambrosía, mientras que el grupo de control no se trató. Las puntuaciones de los síntomas por gramíneas permanecieron igual en ambos grupos, mientras que las puntuaciones por ambrosía mejoraron significativamente en el grupo con tratamiento, lo que proporcionó la evidencia de que el beneficio de la inmunoterapia con alérgenos es específica a un alérgeno individual. La especificidad de la inmunoterapia y la eficacia de frente a múltiples alérgenos *versus* alérgenos simples se demostró en un estudio previo de Lowell y Franklin. Johnstone y Crump demostraron que la inmunoterapia específica con aeroalérgenos después de las pruebas cutáneas por punción puede mejorar los síntomas del asma en forma dosis-respuesta. La capacidad de la inmunoterapia para modificar la respuesta inmune humoral se demostró por Grammer et al, quienes informaron que los títulos de «anticuerpos de bloqueo» a la ambrosía aumentaron en respuesta al tratamiento de inmunoterapia específica. Esta elevación se demostró que persistía durante al menos 3 meses después del tratamiento. Clínicamente, el grupo de tratamiento continuó con mejora consistente en las puntuaciones de los síntomas durante más de 3 años en ausencia de un tratamiento adicional. Reid et al también demostraron aumento en los títulos de anticuerpos en respuesta a la inmunoterapia y la mejoría clínica específica a la alergia a gramíneas en pacientes asmáticos sensibilizados. En 1981, Norman et al proporcionaron evidencia adicional de la especificidad de la inmunoterapia cuando se demostró elevación de la IgE específica después de iniciar la inmunoterapia con alérgenos seguido por un lento descenso general con el tratamiento continuo. Creticos et al examinaron la respuesta de la producción en vivo de IgG e IgE en respuesta a la inmunoterapia. En ambos casos, las elevaciones significativas en la producción de inmunoglobulina se suscitaron en respuesta a la dosis de uso. Por otra parte, la elevación de IgE y la supresión fueron más sensibles que la IgG al tratamiento consistente. Otro estudio prospectivo de la inmunoterapia a ambrosía de la Clínica Mayo también demostró aumentos iniciales de IgG e IgE específicas después de iniciar el tratamiento. La continuación del tratamiento resultó en embotamiento de los aumentos estacionales de la IgE específica y la supresión gradual de IgE total que se relacionó inversamente con el aumento en los

resultados IgG de específica en suero. Estos resultados confirman hallazgos anteriores de que la inmunoterapia semanal es más eficaz en la obtención de respuestas de anticuerpos que reflejan las mejoras clínicas en la sensibilidad cutánea y conjuntival que el tratamiento mensual. La evidencia de que la inmunoterapia podría inducir efectos reguladores sobre la inmunidad mediada por células se demostró por los aumentos en «células supresoras» después del tratamiento en monoterapia con ambrosía. Este mismo subconjunto de células se demostró más tarde que deberán incrementarse en pacientes tratados con inmunoterapia y que este aumento se acompañó por la disminución en los niveles de IgE sérica. En estudios *in vitro* de linfocitos por Nagaya revelaron que la proliferación de linfocitos antígeno-específicos podría suprimirse por una población de células T reguladoras inducidas por inmunoterapia. En un estudio separado, Hsieh demostró que la inmunoterapia con ácaros del polvo puede disminuir la producción de interleucina (IL) 2 en cultivos de linfocitos de pacientes tratados para evitar la expansión clonal antígeno-específica de las células T en pacientes sensibilizados. La eficacia de la inmunoterapia como tratamiento se observó por los cambios demostrables en la sensibilidad de los órganos diana. Con la disminución de la sensibilidad en las pruebas cutáneas y en los retos nasales con alérgenos en personas que reciben inmunoterapia frente a los controles no tratados. La disminución de la hiperreactividad bronquial y una disminución de los eosinófilos en el líquido de lavado bronquioalveolar y en las secreciones nasales se encontraron en los pacientes tratados con inmunoterapia. La evidencia proporcionada por estos estudios define a la inmunoterapia como inmunomodulador, alérgeno específico, y eficaz, y valida su uso en el tratamiento de las enfermedades alérgicas. Las investigaciones sobre la seguridad de la inmunoterapia durante este periodo proporcionaron información valiosa para el médico de hoy. Dos artículos separados en 1986 examinaron las reacciones adversas a la inmunoterapia con alérgenos inhalados. En una revisión retrospectiva, Greenberg et al informaron una serie de más de 20,000 inyecciones de inmunoterapia entre 628 pacientes, en donde muestran que el 7% de los pacientes experimentó una reacción sistémica y que el 38% experimentó reacciones sistémicas tardías después de inyecciones de inmunoterapia. La mayoría de las reacciones tardías fueron de naturaleza de urticaria; sin embargo, un número significativo involucró síntomas respiratorios y se trataron con epinefrina. La tasa de reacción en general fue de 0.3% de las inyecciones para reacciones sistémicas y 0.2% para reacciones sistémicas tardías. Este grupo también informó que la incidencia de reacciones no varió con la temporada o entre el aumento de la dosis y el mantenimiento. Un estudio prospectivo publicado por Reid et al y Nelson et al incluyeron un total de 416 pacientes que

recibieron 26,645 inyecciones de inmunoterapia con extractos de polen. Ellos reportaron una tasa de reacción sistémica global del 0.3% con una tasa de reacción local del 4%. La mayoría de las reacciones se produjeron en pacientes que previamente experimentaron reacciones, y la mayoría fueron sólo reacciones locales y no se encontró que fueran predictivas para futuras reacciones sistémicas. El informe del Comité de Estandarización de Alérgenos, publicado en 1987, presentó una revisión de las muertes relacionadas con la inmunoterapia y ayudó a definir los riesgos asociados a mortalidad. Ésta fue la primera revisión de su clase, y proporcionó evidencia de que las reacciones fatales a la inmunoterapia, aunque raras, pueden ocurrir en ciertos subgrupos de pacientes, como aquellos con asma que toman β -bloqueadores o los sintomáticos con exacerbaciones estacionales. Además, la mayoría de las reacciones fatales ocurrieron dentro de los 30 minutos de recibir una inyección. Además, los pacientes de alto riesgo se identificaron como los que presentaron reacciones graves anteriores, los pacientes muy sensibilizados, o los pacientes que recibieron los extractos de polen de preparaciones nuevas. La potencia de los extractos de polen de gramíneas se reflejó en el mayor número de muertes asociadas con este tratamiento específico. Para subrayar aún más los riesgos de la inmunoterapia en asma, Bousquet mostró en los pacientes que recibieron inmunoterapia rápida con ácaros del polvo, las exacerbaciones de asma fueron el evento adverso más común, especialmente en aquellos con un volumen espiratorio forzado en 1 segundo menor del 80%, lo que da lugar a una recomendación de que los pacientes asmáticos no deben recibir una inyección de inmunoterapia si tienen un volumen espiratorio forzado en 1 segundo menor del 70% del predicho. La seguridad de la inmunoterapia en el embarazo se evaluó por Metzger et al durante una revisión retrospectiva en 1978. No encontraron aumento en las complicaciones del embarazo, como preeclampsia, aborto, muerte fetal, prematuridad y anomalías congénitas, o en la tasa de reacciones adversas a la inmunoterapia. Tomados en su conjunto, estos estudios proporcionan la base para aconsejar a los pacientes sobre los riesgos y beneficios de la inmunoterapia, el potencial de reacciones fatales, y la necesidad de la observación después de recibir una inyección. El tratamiento de hipersensibilidad a la picadura de insectos fue otra área de investigación durante este periodo. Varios estudios publicados en la década de 1970 demostraron el aumento de IgG específica al veneno, IgE y liberación de histamina en respuesta a la inyección de veneno que no se vieron con inyecciones extractos de cuerpo completo. En el primer estudio controlado con inmunoterapia de veneno *versus* con extracto de cuerpo completo para la hipersensibilidad a himenópteros, se dividieron 59 pacientes con pruebas verificables de sensibilización en grupos con

placebo, cuerpo completo, y los grupos de tratamiento con veneno seguido por la prueba de reto con picadura. Los autores encontraron elevaciones marcadas de IgG específica al veneno a la fosfolipasa A en el grupo de tratamiento con veneno sin ningún aumento o diferencia entre el placebo y el grupo de extracto con cuerpo completo. Las pruebas de reto con la picadura en el grupo de tratamiento con veneno resultaron en una reacción sistémica de 19 pacientes, mientras que los desafíos en el grupo de extracto de cuerpo completo y placebo se suspendieron debido a las reacciones sistémicas en más del 50% de los pacientes. Los riesgos asociados con las pruebas cutáneas al veneno y la inmunoterapia fueron también objeto de investigación durante los 20 años transcurridos entre 1971 y 1991. Lockey et al publicaron una serie de reportes sobre la epidemiología de las picaduras, la seguridad de las pruebas cutáneas al veneno, y la inmunoterapia con veneno. Como resultado de su trabajo, ahora se sabe que los pacientes con mayor riesgo de picaduras son hombres, trabajan como apicultores, y por lo general son atópicos. Los pacientes informaron que las reacciones sistémicas ocurrieron con menos frecuencia con las picaduras de abejas y avispas. Sin embargo, durante el estudio, no hubo diferencia en las tasas de reacción entre las avispas, avispones, avispas chaqueta amarilla y abejas, lo que indica que con los relatos históricos no se podía confiar en el diagnóstico. Además, Schwartz et al, demostraron que la anafilaxia relacionada con veneno, a menudo puede ser una causa de muerte inexplicable. Las reacciones adversas con las pruebas cutáneas al veneno resultaron ser poco comunes y generalmente leves. La inmunoterapia con veneno se asoció con reacciones sistémicas en la dosis inicial y de mantenimiento y más a menudo con los venenos de las abejas y avispas, sin embargo, las tasas globales de reacción fueron similares a las reportadas en inmunoterapia con aeroalérgenos. Por último, se examinó la seguridad de la inmunoterapia con veneno en el embarazo. Un estudio de la práctica de alergólogos informó sobre 26 mujeres que recibieron inmunoterapia con veneno durante el embarazo, y no se encontró aumento de las complicaciones relacionadas con el embarazo o de las tasas de reacciones adversas a la inmunoterapia. Los años de 1971 a 1991 reconocieron los efectos inmunomoduladores y la seguridad global de la inmunoterapia. Los resultados científicos de estas décadas contribuyeron a la validación de la inmunoterapia como una modalidad de tratamiento. Aunque por lo general es segura y eficaz, el riesgo pequeño pero real de los eventos adversos asociados con la terapia subraya la necesidad de contar con médicos con entrenamiento especializado que supervisen el tratamiento de los pacientes que reciben inmunoterapia. **1991-2010.** Las últimas 2 décadas vieron una escalada en la investigación sobre inmunoterapia. Durante este periodo, las

búsquedas en PubMed y MEDLINE con las palabras clave *inmunoterapia alergia* revelaron varios miles de artículos. Aunque muchos estudios demostraron la eficacia de la inmunoterapia subcutánea en la rinitis alérgica, aún existen dudas sobre su utilidad en el tratamiento de pacientes con asma alérgica. Una evaluación reciente de la base de datos Cochrane examinó 75 ensayos que incluían a más de 3,000 pacientes asmáticos y se encontró que la inmunoterapia subcutánea no sólo dio lugar a una reducción de los síntomas y los medicamentos necesarios, sino también demostró una mejoría modesta en la hiperreactividad bronquial inespecífica. Siempre los alergólogos tienen la esperanza de que el uso de la inmunoterapia pueda modificar la progresión de la enfermedad, y varios estudios recientes demostraron que esto es cierto. Des Roches et al mostraron que hubo menos sensibilizaciones nuevas en los jóvenes tratados con inmunoterapia con ácaros del polvo. Pajno y colaboradores examinaron 134 niños (5-8 años) con rinitis alérgica monosensibilizados a los ácaros del polvo y estratificados para recibir inmunoterapia adecuada durante 3 años *versus* el tratamiento estándar con un seguimiento de 3 años más tarde. Encontraron una tasa significativamente menor de nuevas sensibilizaciones a nuevos alérgenos en el grupo de inmunoterapia (66.7%) en comparación con el grupo control (24.5%). Así mismo, un estudio reciente corrobora el trabajo realizado hace casi 50 años para demostrar que el uso de la inmunoterapia subcutánea en pacientes con rinitis alérgica podría prevenir el desarrollo posterior de asma. Para ello, Moller y colaboradores examinaron 205 niños (edades 6-14 años) con antecedentes alergia a gramíneas y/o polen de abedul manifestada con rinitis alérgica sin asma significativa. Los pacientes se aleatorizaron para recibir inmunoterapia subcutánea específica durante 3 años o para control abierto. En el momento de la aleatorización, el 20% de los niños tenían síntomas leves de asma durante la temporada de polen. En el grupo sin asma al inicio del estudio, hubo una reducción significativa en los síntomas del asma (razón de Momios, 2.52; $P < 0.05$) y la hiperreactividad bronquial ($P < 0.05$), medida por la sensibilidad a metacolina en el grupo de inmunoterapia subcutánea en comparación con la atención estándar en la conclusión del estudio. Durham et al publicaron estudios que indican que, después de 3 años de inmunoterapia para gramíneas en adultos con rinitis alérgica, los beneficios de la inmunoterapia persisten. Con respecto al asma, hace un número de años Johnstone y Dutton mostraron que 14 años después de que se suspendió la inmunoterapia había menos asma en el grupo tratado con inmunoterapia. El grupo de inmunoterapia específica tenía más pacientes sin asma que el grupo control. El número de pacientes que continuaron con asma fue mayor en el grupo control que en los grupos tratados con inmunoterapia. Cools et al mostraron

datos similares 32 años más tarde. La población de estudio fueron niños asmáticos con una media de 5 años (SD 3.8) que recibieron inmunoterapia con una duración media de 61 meses (SD 9.7) y se reevaluaron después de suspender la inmunoterapia con una media de 9.3 (SD 2.8) años antes. En comparación con un grupo control tratado con medicación adecuada y sin inmunoterapia, los síntomas asmáticos frecuentes fueron tres veces más altos en el grupo tratado sin inmunoterapia (razón de prevalencia, 3.43, $P = 0.0006$). Junto con las pruebas de la eficacia y la modificación de la enfermedad, hubo un crecimiento en la comprensión de los mecanismos de la inmunoterapia. Una revisión reciente sobre el tema de la inmunoterapia por Frew destaca tanto la comprensión y la falta de entendimiento sobre mecanismo de acción de la inmunoterapia para la alergia. Se sabe desde hace algún tiempo que aunque los niveles de IgE alérgeno específica se incrementarán al principio, en última instancia, vuelven a los niveles pretratamiento durante la terapia de mantenimiento. La inmunoterapia demostró que aumenta los niveles de IgG alérgeno específica, en particular la subclase IgG4. Aunque en el pasado muchos creyeron que este aumento en el nivel de IgG era el mecanismo de la eficacia de la inmunoterapia, llamado el anticuerpo de bloqueo, los datos recientes ponen de relieve que el cambio en estos niveles parece correlacionarse más estrechamente con la dosis de alérgeno comparado con la eficacia clínica. Los estudios también demostraron que el bloqueo de la respuesta de fase tardía de las pruebas cutáneas y de las pruebas de provocación nasal puede tener la respuesta para el mecanismo de acción de la inmunoterapia. Mucha de la reciente investigación mecanicista se centra en la respuesta de células T. Más allá de la reducción en el total de células T y la afluencia de eosinófilos, la inmunoterapia eficaz se cree que resulta en un cambio de un medio T_H2 a un medio T_H1 . Este fenómeno se analizó en un estudio reciente de Durham et al, que realizaron un estudio doble ciego, controlado con placebo, con provocación nasal con pasto después de 12 meses de inmunoterapia. Encontraron que la inmunoterapia con alérgenos de pasto inhibe los síntomas nasales inmediatos (0-60 minutos), el aumento de los estornudos ($P < 0.02$) y la obstrucción nasal ($P < 0.01$), así como los síntomas nasales tardíos (0-24 horas) ($P < 0.05$). La inmunoterapia también inhibe la infiltración de la mucosa nasal por los linfocitos T CD4⁺ y eosinófilos totales (contienen proteína básica mayor) y activados (secretan proteína catiónica) (todos $P = 0.03$). Hubo un aumento significativo ($P = 0.04$) de las células que expresan el ARN mensajero para el interferon γ a las 24 horas después de reto alérgico, que correlaciona inversamente con los síntomas estacionales del paciente ($r = -0.65$, $P < 0.05$) y los medicamentos necesarios ($r = -0.75$, $P < 0.02$) durante la temporada de polen. La in-

vestigación también se centró recientemente en la IL-10. Los estudios demostraron su expresión en la mucosa nasal y células de sangre periférica CD4⁺ CD25⁺ (T-reguladoras) y sus efectos antiinflamatorios, tales como la inhibición de los mastocitos como la activación de los eosinófilos y la inhibición de la producción de citocinas de las células T. En un estudio realizado por Francis et al, la relación entre la eficacia clínica, la producción de citocinas reguladoras, y la respuesta de anticuerpos se examinó durante un año de inmunoterapia en 18 pacientes con rinitis alérgica severa inducida por pasto. La inmunoterapia al polen de pasto fue eficaz en la reducción de la puntuación global de síntomas ($P < 0.05$) y la reactividad conjuntival ($P < 0.05$). En el grupo de tratamiento activo, una producción significativa de IL-10 se produjo al principio (2-4 semanas) a dosis baja del alérgeno y en un tiempo similar como inhibición de la respuesta cutánea tardía, mientras que la IgG4 alérgeno específica en suero se produjo más tarde (6-12 semanas). Sin embargo, el aumento de la IL-10, aunque en línea con la supresión de la respuesta cutánea tardía, se vio antes de la eficacia clínica. Los autores postulan que la IL-10 podría contribuir la protección clínica mediante el desarrollo de células B de memoria IgG4⁺. Radulovic et al demostraron que la inmunoterapia con pasto induce a un mayor número de células Foxp3⁺CD25⁺ ($P = 0.02$) y Foxp3⁺CD4⁺ ($P = 0.03$) en la mucosa nasal. Dentro del grupo tratado con inmunoterapia, el 20% de las células CD3⁺CD25⁺ expresó Foxp3, y el 18% de las células Foxp3⁺CD3⁺ fueron IL-10 positivas. Llegaron a la conclusión que la presencia de células locales Foxp3⁺CD25⁺ CD3⁺ en la mucosa nasal, su incremento en el número después de la inmunoterapia, y su asociación con la eficacia clínica y la supresión de la inflamación alérgica estacional soportan un posible papel de las células T reguladoras en la inducción de tolerancia alérgeno-específica en humanos. El desarrollo y la revisión continua de los Parámetros Prácticos de la Inmunoterapia por la Joint Task Force (Fuerza de Tarea Conjunta) sobre Parámetros Prácticos del Colegio Americano de Alergia, Asma e Inmunología y la Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología producen un efecto profundo en la mejora continua en la práctica de la inmunoterapia en los Estados Unidos. **Conclusión.** Los últimos 100 años de administración de la inmunoterapia mejoraron la vida de posiblemente millones de pacientes con fiebre del heno. Los síntomas asmáticos no sólo se alivian sino se eliminan en millones también. La hipersensibilidad a veneno de los insectos es tratable y altamente efectiva. En los primeros años estaba claro que la inmunoterapia era efectiva, en los últimos años, se descubrieron las razones de esta eficacia. En este caso la terapia precedió a su validación. Los métodos, materiales y la seguridad mejoraron enormemente. Los mecanismos postulados explican mucho pero no todo.

Todavía hay investigaciones por llevar a cabo mejoras que deben hacerse, y, por supuesto, pacientes que mejorar. Noon se maravillaría de ver en dónde estamos ahora. Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica CRAIC. Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González» UANL, Monterrey, México. Dra. Med. Sandra N. González Díaz. Jefe y Profesor. Dr. José Antonio

Buenfil López. Profesor. Dra. Claudia Ivonne Gallego Corella. Residente 1^{er} Año. Dra. Alejandra Macías Weinmann. Profesor. De parte de los profesores y residentes del CRAIC reciban los mejores deseos para el año nuevo que inicia, que se cumplan todas sus metas y que la Alergia en Latinoamérica se fortalezca cada vez más.